

*Казанская государственная медицинская академия –  
филиал федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
дополнительного профессионального образования  
"Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования"  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
KSMA – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia*

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет"  
Kazan Federal University*

*НО «Ассоциация онкологических учреждений Приволжского округа»  
Non-Profit Organization "Association of Oncological Institutions  
of the Privolzhsky District"*

**VI Международная научно-практическая конференция  
«Новые концепции механизмов воспаления,  
автоиммунного ответа и развития опухоли»  
Казань, Россия  
31 мая – 2 июня 2017 г.**

**The VI<sup>th</sup> International Meeting  
"New concepts on the mechanisms  
of inflammation, autoimmunity and tumorigenesis"  
Kazan, Russia  
May, 31 – June, 2, 2017**

*Мероприятие проводится при финансовой поддержке  
Российского фонда фундаментальных исследований,  
Проект №17-04-20106 Г*

Казань, 2017  
Kazan, 2017

**УДК 616-006:616.66-002:57  
ББК 55.6+53.17**

**Главный редактор:**  
член-корреспондент РАН, профессор **Р.Ш. Хасанов**

**Редакционный совет:**  
**М.А. Нюхнин,**  
**Р. Аминов,**  
**А.Г. Габдулхакова,**  
**М.И. Арлеевская,**  
**Р.Р. Мифтахова,**  
**Ю.В. Филина,**  
**Э.А. Шуралев**

**Рецензенты:**  
**А.А. Набатов,**  
**М.Н. Мукминов**

**Новые концепции механизмов воспаления, аутоиммунного ответа и развития опухоли:** материалы VI международной науч.-практ. конф. (Казань, 31 мая – 2 июня 2017 г.). – Казань: ООО «Тирес», 2017. – 172 с.

ISBN 978-5-9906679-4-5

ISBN 978-5-9906679-4-5

© КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

# CONFORMATIONAL PREFERENCE OF SOME NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Khodov I.A.<sup>1,2</sup>, Efimov S.V.<sup>1</sup>, Belov K.V.<sup>2</sup>,  
Klochkov V.V.<sup>1</sup>, Kiselev M.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan Federal University, Kazan, Russia

<sup>2</sup> G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of Russian Academy of Sciences,  
Ivanovo, Russia

To understand the pharmacological properties of nonsteroidal anti-inflammatory compounds, knowing of their molecular structure and conformational preference is necessary. In this work, we consider two widely used anti-inflammatory drugs: ibuprofen and mefenamic acid.

Ibuprofen is a nonsteroidal anti-inflammatory drug used in treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and other diseases for pain relief and alleviation of fever. It has an outstanding biological activity among substituted phenylalkane and alkene acids. Commercially available ibuprofen contains a racemic mixture of both enantiomers, from which only the S(+) form is pharmacologically active. The inactive R(–) ibuprofen, however, may undergo a unidirectional chiral inversion into the active S(+) form *in vivo* [1]. Early we are investigated the solution of an anti-inflammatory drug ibuprofen in chloroform by nuclear magnetic resonance spectroscopy 2D NOESY. Since ibuprofen is known to exist as an ensemble of different conformation structures, atom-atom distances are averaged over the ensemble. To compare experimental and calculated distances, three models of averaging were concerned. Our data allowed to determine the dominant conformers of ibuprofen dissolved in chloroform. The population of conformers in the saturated solution leads to a certain crystal morphology formed within the nucleation process [2].

Mefenamic acid is a nonsteroidal anti-inflammatory drug used widely as an antipyretic, analgesic and antirheumatic drug, and which is also indicated for pain related to menstrual disorders. This compound is a potent prostaglandin synthetase inhibitor, commonly used as an analgesic antipyretic agent. We are used the same NMR 2D NOESY approach whine like for ibuprofen for obtained of the atom-atom distances. But in this case we investigated the solution in DMSO because for mefenamic acid is characteristic of low solubility in chloroform.

Experimental 2D NOESY data and X-ray results are compared to elucidate the nucleation mechanism. Influence of the spin diffusion effect on the accuracy of determination of conformational distribution is discussed.

1. Khodov I.A., Efimov S.V. Klochkov V.V., Batista De Carvalho L.A.E. Kiselev M.G. (2016) Journal of Molecular Structure, 1106, 373-81.
2. Khodov I.A., Efimov S.V. Klochkov V.V., Alper G.A. Batista De Carvalho L.A.E. (2014) European Journal of Pharmaceutical Sciences, 65, 65-73.

This work was funded by the subsidy of the Russian Government to support the Program of Competitive Growth of Kazan Federal University among World's Leading Academic Centers.

## КОНФОРМАЦИОННЫЕ ПРЕДПОЧТЕНИЯ НЕКОТОРЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Ходов И.А.<sup>1,2</sup>, Ефимов С.В.<sup>1</sup>, Белов К.В.<sup>2</sup>,  
Клочков В.В.<sup>1</sup>, Киселев М.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Казанский федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, Иваново, Россия

Для понимания фармакологических свойств нестериоидных противовоспалительных соединений необходимо знать их молекулярную структуру и конформационные предпочтения. В данной работе рассмотрены два известных противовоспалительных лекарства - ибупрофен и мефенаминовая кислота.

Ибупрофен - нестериоидное противовоспалительное лекарственное средство, которое используется при лечении остеоартрита, ревматоидного артрита и других заболеваний для снятия боли и облегчения лихорадки. Он обладает хорошей биологической активностью среди замещенных фенилалканов и алkenовых кислот. Коммерчески доступный ибупрофен содержит рацемическую смесь обоих энантиомеров, однако только S (+) форма является фармакологически активной. Кроме того неактивная R (-) форма ибупрофена может подвергаться односторонней хиральной инверсии в активную S (+) -форму *in vivo* [1]. В данной работе было проведено исследование раствора ибупрофен в хлороформе с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса. Поскольку известно, что ибупрофен существует как ансамбль различных конформационных структур, то искомые атом-атомные расстояния усредняются по ансамблю. Для сравнения экспериментальных и расчетных расстояний были рассмотрены три модели усреднения. Наши данные позволили определить доминирующие конформеры ибупрофена, растворенного в хлороформе. Заселенность конформеров в насыщенном растворе приводит к определенной морфологии кристаллов, образующейся в процессе нуклеации [2].

Мефенамовая кислота - нестериоидное противовоспалительное лекарственное средство, широко используемое как жаропонижающее, болеутоляющее и противоревматическое средство, и которое также показано для лечения боли, связанной с нарушениями менструального цикла. Это соединение является сильным ингибитором простагландинсинтетазы, обычно используемым в качестве обезболивающего жаропонижающего средства. Мы используем тот же подход ЯМР 2D NOESY, что и для ибупрофена, для

получения расстояний между атомами. Но в данном случае мы исследовали раствор в ДМСО, потому что для мефенамовой кислоты характерна низкая растворимость в хлороформе.

Проведено сравнение экспериментальных данных 2D NOESY и рентгеноструктурного анализа для выяснения механизма зарождения. В данной работе обсуждается влияние эффекта спиновой диффузии на точность определения конформационного распределения. Механизм нуклеации изучается через сравнение экспериментальных данных спектроскопии ЯМР NOESY и рентгеновской дифракции.

1. Khodov I.A., Efimov S.V. Klochkov V.V., Batista De Carvalho L.A.E. Kiselev M.G. (2016) Journal of Molecular Structure, 1106, 373-81.

2. Khodov I.A., Efimov S.V. Klochkov V.V., Alper G.A. Batista De Carvalho L.A.E. (2014) European Journal of Pharmaceutical Sciences, 65, 65-73.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

## **SPATIAL STRUCTURE OF THE COMPLEX OF AMYLOID PEPTIDE A $\beta$ 13-23 WITH Mn<sup>2+</sup> AND Co<sup>2+</sup> BASED ON NMR DATA**

Abdrakhmanov R Zh., Blokhin D.S., Usachev K.S., Klochkov V.V.

Kazan Federal University, Kazan

In this paper, the interaction of a fragment of beta-amyloid peptide A $\beta$ 13-23 with Mn<sup>2+</sup> and Co<sup>2+</sup> ions is considered. The interaction of A $\beta$ 13-23 with a metal ion was studied using modern NMR spectroscopy methods. NMR spectroscopy data obtained to date for beta-amyloid and its fragments state that the peptide in the aqueous solution has an unordered conformational state, and in the medium imitating biological membrane assumes the structure in the form of an  $\alpha$ -helix [1]. Fragment A $\beta$ 13-23 contains the supposed center of aggregation [2]. The study of A $\beta$ 13-23 with Mn<sup>2+</sup> and Co<sup>2+</sup> ions will give us information on the interaction of the A $\beta$  peptide with metal ions. The experiments were performed on 500 MHz NMR spectrometer (Bruker, AVANCE II-500).

**Manganese complexes.** An increase in the concentration of the manganese salt to A $\beta$ 13-23 causes a selective and progressive broadening of the NMR signal lines, and an increase in the proton relaxation time is observed, which allows observing amino acid residues that have a non-vanishing dipolar or scalar interaction with the electron spin of the Mn<sup>2+</sup> ion. The most noticeable disappearance of signals in one-dimensional  $^1\text{H}$  NMR spectra, at high concentrations of Mn<sup>2+</sup> ions, was observed in the NH region of the amino acid residue of aspartate D23 [3]. Conformational search module implemented in the molecular modeling and computational chemistry